

SEMINAR

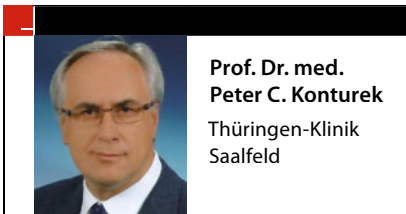
Fäkale Mikrobiotatherapie

Stuhltransplantation macht C. difficile den Garaus

P. C. KONTUREK, T. HESS

Die Bedeutung der mikrobiellen Darmflora für die Entstehung zahlreicher Erkrankungen ist in den letzten Jahren intensiv beforscht worden. Die Erkenntnis reift, dass eine gezielte Manipulation des intestinalen Mikrobioms für viele Patienten eine Therapieoption darstellt. Als hochwirksam etwa bei rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen hat sich die fäkale Mikrobiotatherapie erwiesen – die Stuhltransplantation.


**MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt**

 Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.
Herausgeber:
 Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org
Redaktion:
 Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Füleß, München


Prof. Dr. med.
Peter C. Konturek
Thüringen-Klinik
Saalfeld

— Das intestinale Mikrobiom kann als „Superorganismus“ bezeichnet werden. Es besteht zu 99% aus Anaerobien, insgesamt siedeln hier mehr als 10^{14} Bakterien. Die meisten der über 1000 Spezies ist nicht kultivierbar. 30 bis 40 von ihnen machen 99% der Bakterienmasse aus. Das intestinale Mikrobiom beinhaltet 100-mal mehr Gene als das menschliche Genom und besitzt immense metabolische Fähigkeiten. Insgesamt gilt der Darm als das am dichtesten besiedelte Ökosystem auf der Erde [1].

Zu den vielfältigen Aufgaben der Darmflora gehören:

1. die Förderung des Stoffwechsels der Darmwand und möglicherweise der Einfluss auf den gesamten Stoffwechsel des menschlichen Organismus,
2. die Nahrungsdegradation,
3. die Produktion essenzieller Nahrungsbestandteile (z.B. Vitamin K und Biotin),
4. die Reifung des mukosalen Immunsystems und der Kolonisierungsresistenz (Schutz vor Infektionen) [2].

Untersuchungen des intestinalen Mikrobioms sind sehr komplex und beinhalten Stuhlkulturen, den gezielten Nachweis von Genen und Eiweißen oder Analysen von Metagenom, Metatranskription, Metaproteom und Metabolom. Die Zusammensetzung der Darmflora wird durch genetische Faktoren und durch Umweltfaktoren beeinflusst. Zu letzteren gehören die Ernährung, Infektionen und der Antibiotika-Einsatz [3].

Die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms hängt außerdem von der geografischen Breite ab. So findet man bei Afrikanern eine hohe Diversität der Darmflora, in der überwiegend Bacteroides für die verstärkte Produktion von kurzkettigen Fettsäuren verantwortlich sind. Dagegen dominiert bei Europäern Firmicutes, und es herrscht eine geringe Vielfalt der Darmflora. Dies könnte auch ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung von akuten Infektionen des Darmes etwa mit Clostridium difficile sowie für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sein. Die verringerte Vielfalt bei Europäern und Amerikanern könnte auch einen Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms darstellen [4].

Die Darmflora verändert sich auch mit dem Alter. Die Kolonisierung des Darmes mit Bakterien erfolgt unmittelbar nach der Geburt. Im 3. Lebensjahr

ähnelt die Darmflora bereits der eines Erwachsenen. Mit zunehmendem Alter, vor allem ab 65 Jahren, findet ein signifikanter Verlust der Diversität der Darmflora statt. Es dominieren vor allem Firmicutes, während der Anteil der Bacteroides sinkt [5].

Einfluss auf intestinale Mukosa

Der Einfluss des Darmmikrobioms auf die intestinale Mukosa ist enorm. Nach aktuellem Wissensstand modulieren die Bakterien die Immunantwort in der Darmmukosa, beeinflussen Proliferation und Apoptose der Epithelzellen und verändern die viszerale Perzeption und Motilität. Dabei stimulieren sie sowohl Freisetzung von pro- als auch von anti-entzündlichen Zytokinen, was für eine Homöostase im Darm sorgt [6].

Die bakterielle Darmflora wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst (Abb. 1). Zu den wichtigsten intrinsischen Faktoren gehören die Sekretion von Säure im Magen, die Sekretion von Schleim im Darm und die Beweglichkeit des Darmes (Motilität). Zu den extrinsischen Faktoren gehören die Einnahme von Antibiotika, Prokinetika, Laxativa, Opioiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika [7].

Die Störung der Darmflora, die als Dysbiose bezeichnet wird, begünstigt eine Reihe von Erkrankungen im Darm.

Abbildung 1

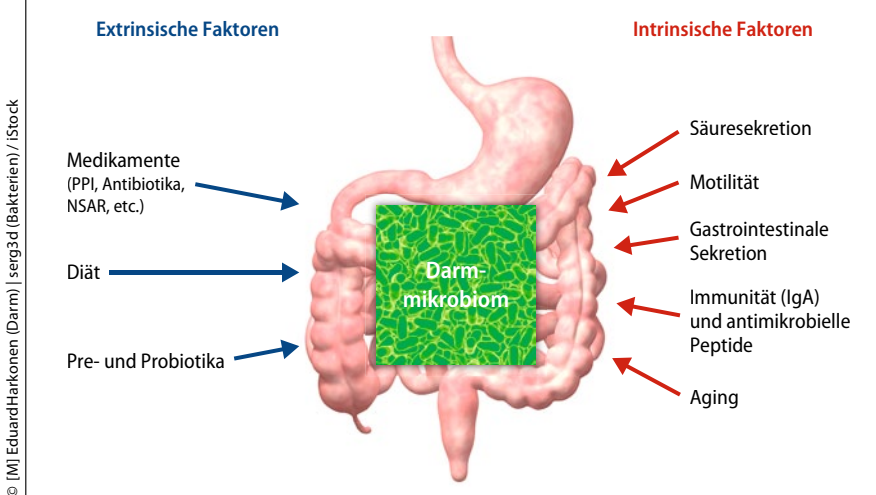


Abb. 1 Intrinsische und extrinsische Faktoren, die die Zusammensetzung der intestinalen Darmflora beeinflussen.

Ein Standardbeispiel ist die Entwicklung einer Clostridium-difficile-Infektion, die den Verlust der Diversität des Mikrobioms unter antibiotischer Therapie anzeigt. Die Erkrankung führt zu einer akuten Entzündung der Darmschleimhaut, im Zuge derer sich auch sogenannte Pseudomembranen entwickeln können. Ursächlich verantwortlich für die Entstehung der Krankheit sind Toxine, die durch Clostridium difficile freigesetzt werden [8].

In letzter Zeit beobachten wir eine zunehmende Inzidenz von und Morbidität aufgrund von Clostridium-diffi-

le-Infektionen. Zu den Ursachen dürften der breite Einsatz von Antibiotika, das zunehmende Alter der Bevölkerung, Komorbiditäten, der Einsatz von säurehemmenden Medikamenten und schließlich die zunehmende Virulenz der Clostridien-Stämme vor allem vom Ribotyp 027 zählen. Fast 30% der Infektionen werden ambulant erworben [9].

Daten des Robert-Koch-Institutes belegen, dass die Kolonisationsrate mit Clostridium difficile von der Dauer des Krankenhausaufenthaltes des Patienten abhängig ist. Nach vier Wochen in der Klinik kommt es bei 50% der Patienten

zu einer Kolonisierung des Darmes. Allerdings müssen nicht alle betroffenen Patienten automatisch eine Erkrankung entwickeln. Hier spielt auch das Immunsystem des Wirtes und seine Fähigkeit zur Bildung von IgG-Antikörpern eine Rolle. Aus klinischer Sicht stellen Rückfälle das größte Problem einer Clostridium-difficile-Infektion dar. Bereits nach der ersten Infektion können 25% einen Rückfall entwickeln. Nach dem zweiten Rückfall können zwischen 45 und 60% weitere Rückfälle entwickeln [10].

Medikamente können Rezidivrate nicht senken

Die Pharmakotherapie besteht in erster Linie aus antibiotischer Behandlung mit Metronidazol und Vancomycin. Allerdings kann mit diesen Medikamenten die Rezidivrate nicht gesenkt werden. Eine Hoffnung stellt Fidaxomicin dar, das einer neuen Klasse makrozyklischer Antibiotika angehört und mit 2 x 200 mg/d dosiert wird. Es konnte im Vergleich zu Vancomycin die Rückfallquote bei Patienten mit vorausgegangener Clostridium-difficile-Infektion signifikant senken, wohl weil es die Sporenbildung von Clostridium difficile im Darm hemmt [11].

Trotzdem löst keine antibiotische Therapie das Problem des Verlustes der bakteriellen Diversität. Die fäkale Mikrobiotatherapie (FMT) oder Stuhltransplantation ist daher als wichtige, preiswerte Alternative anzusehen. Bei diesem Verfahren wird suspensierter Stuhl eines gesunden Spenders in den Gastrointestinaltrakt eines kranken Empfängers appliziert – entweder über ein Endoskop im Rahmen einer Koloskopie oder über eine nasojejunale Sonde. Die Stuhltransplantation ermöglicht zum ersten Mal eine Art Regeneration der gestörten Darmflora [12] (Abb. 2).

Die erste publizierte Stuhltransplantation wurde 1958 von Ben Eisemann in Denver durchgeführt [13]. Die Idee ist aber viel älter: Bereits im 4. Jahrhundert wurde die Einnahme von Stuhlsuspension bei schweren Durchfällen in China empfohlen. Im 16. Jahrhundert beschrieb Li Schizhen die Methode in einem medizinischen Kompendium für

Abbildung 2

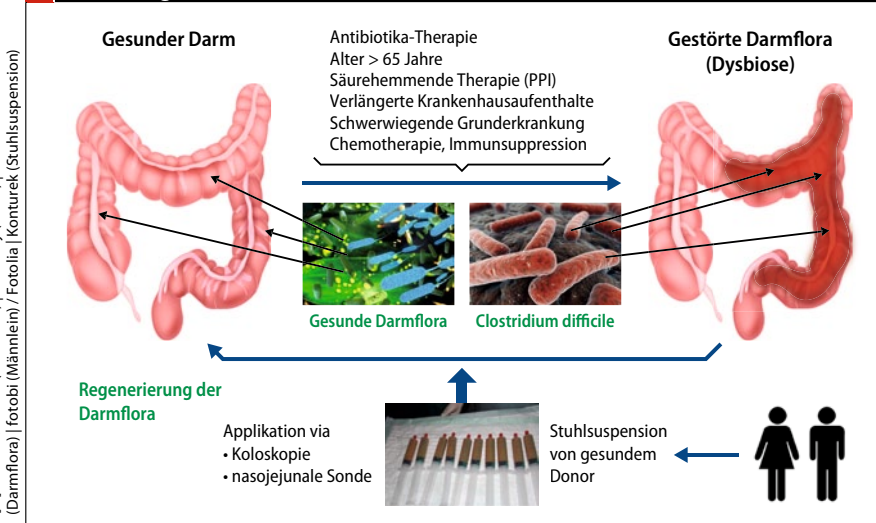


Abb. 2 Schematische Darstellung einer Stuhltransplantation (fäkale Mikrobiota-Therapie).

Tabelle 1

Potenziell mit Stuhltransplantation behandelbare Erkrankungen

- Clostridium-difficile-Colitis
- Reizdarm-Syndrom
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- Adipositas
- Metabolisches Syndrom
- Fettleber

Ärzte („Gelbe Drachensuppe“). Inzwischen wurden weltweit Berichte über mehr als 3000 Stuhltransplantationen publiziert. So konnte gezeigt werden, dass die fäkale Bakterientherapie zur Zunahme der Diversität des Mikrobioms führt. Wie lange die Wirkung anhält, ist noch unklar; man geht aber von Monaten oder sogar Jahren aus [14].

Die erste randomisierte Studie zur FMT wurde 2013 publiziert. Darin wurde eine antibiotische Therapie mit einer Stuhltransplantation per nasojejunalen Sonde verglichen. Etwa 90% der FMT-Patienten konnten von Clostridien geheilt werden, gegenüber 30% im Vancomycin-Arm. Erste Metaanalysen bestätigen mittlerweile eindrucksvoll die Heilungsrate von 90% für die FMT [15].

Stuhl aus dem Roboter Darm

Trotzdem haben viele Patienten Hemmungen gegenüber der Methode – Stichwort: Ekelfaktor. Die Therapie muss also weiterentwickelt werden. Im letzten Jahr wurde zum ersten Mal künstlicher Stuhl in einer Art Roboter Darm hergestellt [16]. Dieser Stuhl ist nichts anderes als eine Mischung aus 33 intestinalen Bakterienspezies, die einen günstigen Effekt auf das Darmmikrobiom ausüben. Die erste Pilotstudie mit zwei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion war erfolgreich. Bereits drei Tage nach der Infusion des künstlichen Stuhls waren die Patienten symptomfrei. Aktuell laufen weitere Studien.

Die potenziellen Risiken einer fäkalen Bakterientherapie sind nach wie vor nicht komplett geklärt, vor allem weil der genaue Wirkmechanismus unklar

bleibt. Hier braucht es weitere Studien. Aus den bisherigen Erfahrungen gilt die Methode als sehr nebenwirkungsarm, jedenfalls was Akuteffekte betrifft. In seltenen Fällen können akute Infektionen (z. B. Noroviren) übertragen werden. Es wurden in einzelnen Fällen allergische Reaktionen beschrieben. Die Langzeiteffekte können aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden. Es ist z. B. nicht ausgeschlossen, dass mit dem Mikrobiom auch die Prädisposition zur Entwicklung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, kolorektalem Krebs, Typ-2-Diabetes oder metabolischem Syndrom übertragen werden könnte [17].

Zu den Erkrankungen, die potenziell mit Stuhltransplantation behandelt werden könnten, gehören chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom (Tab. 1).

Aktuell wird weltweit der Einfluss der FMT auf die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Die ersten Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse. Während bei einigen Patienten Langzeitremissionen erreicht werden, löst die Stuhltransplantation bei anderen akute Schübe aus. Unklar ist, warum Patienten mit Colitis ulcerosa so unterschiedlich auf die Stuhltransplantation ansprechen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es mehrere FMT braucht, um die Darmflora nachhaltig zu verändern. Noch weniger klar ist, warum Patienten mit Morbus Crohn so gut wie überhaupt nicht ansprechen [18]. Die therapeutische Wirkung einer FMT wird auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom in Studien untersucht. Hier ist die Datenlage noch spärlicher.

Eine Reihe von Publikationen hat außerdem auf komplexe Zusammenhänge zwischen dem intestinalen Mikrobiom und der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 bzw. metabolischem Syndrom hingewiesen. Zum einen wird vermutet, dass die kurzkettigen Fettsäuren, die im Darm im Rahmen der Fermentierungsprozesse entstehen, über G-Proteingekoppelte (GPCR-)Rezeptoren die Freisetzung von Inkretinen (GLP1) und Peptiden, die die Nahrungsaufnahme kont-

rollieren (PYY), beeinflussen. Zum anderen können intestinale Mikrobiota die Aktivität der Lipoproteinlipase beeinträchtigen und damit die Insulinresistenz modulieren [19]. Eine vor kurzem publizierte Pilotstudie [20] zeigte erstmals, dass die Stuhltransplantation von einem schlanken, gesunden Spender zu einem Empfänger mit metabolischem Syndrom die Insulinsensitivität signifikant erhöhte. Diese Resultate deuten darauf hin, dass die Manipulation der Darmflora eine therapeutische Option bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2 sein könnte

Literatur unter mmw.de**Für die Verfasser:**

Prof. Dr. med. Peter C. Konturek
Klinik für Innere Medizin II
Thüringen-Kliniken „Georgius Agricola“ GmbH
Rainweg 68, D-07318 Saalfeld
E-Mail: pkonturek@web.de

Stuhltransplantation**Fazit für die Praxis**

1. Die bakterielle Darmflora ist ein „Superorgan“ mit zahlreichen Auswirkungen auf immunologische und metabolische Körperfunktionen.
2. Die Störung der Darmflora (Dysbiose) spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese von chronisch-entzündlichen und möglicherweise auch funktionellen Darmerkrankungen. Zusammenhänge gibt es auch beim metabolischen Syndrom und Typ-2-Diabetes.
3. Die fäkale Bakterientherapie (Stuhltransplantation) erwies sich als sehr wirksam gegen rezidivierende Clostridium-difficile-Infektion und zeigte bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen widersprüchliche Effekte.

Keywords**Stool transplantation – gut bacteria as a novel therapeutic option**

Clostridium difficile infection – fecal microbiota transplantation – bacteriotherapy – intestinal microbiome

Literatur

1. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):65-80
2. Martín R, Miquel S, Ulmer J, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Gut ecosystem: how microbes help us. *Benef Microbes*. 2014 Sep 1;5(3):219-33
3. Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 7;15(1):81-5
4. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 17;107(33):14691-6
5. Power SE, O'Toole PW, Stanton et al. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr*. 2014 Feb;111(3):387-402
6. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1449-58
7. Simrén M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013 Jan;62(1):159-76
8. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Jul;7(7):526-36
9. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:501-21
10. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the health-care burden. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 6:5-12
11. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478-98;
12. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013 Aug;78(2):240-9
13. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-859
14. Weingarden AR, Chen C, Bobr A et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Feb 15;306(4):G310-9
15. van Nood E, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2145-2149
16. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'Re-POOPulating' the gut. *Microbiome*. 2013 Jan 9;1(1):3-10
17. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):500-8
18. Angelberger S, Reinisch W, Makrithathis A et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2013 Oct;108(10):1620-30
19. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014 May 15 (E pub 2014)
20. Vrieze A, van Nood E, Hollemann F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916